

511 089  
Rec'd PCT/PTC 14 OCT 2004

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/087091 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 403/04, A61K 31/498, A61P 9/00, 9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04844

(22) 国際出願日: 2003年4月16日 (16.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-114781 2002年4月17日 (17.04.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内  
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋  
本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 湯田 真道  
(YUDA,Masamichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば  
市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).  
小日向 武 (KOHINATA,Takeru) [JP/JP]; 〒174-8612  
東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株  
式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI,Shozo); 〒174-8612 東京  
都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会  
社特許部内 Tokyo (JP).

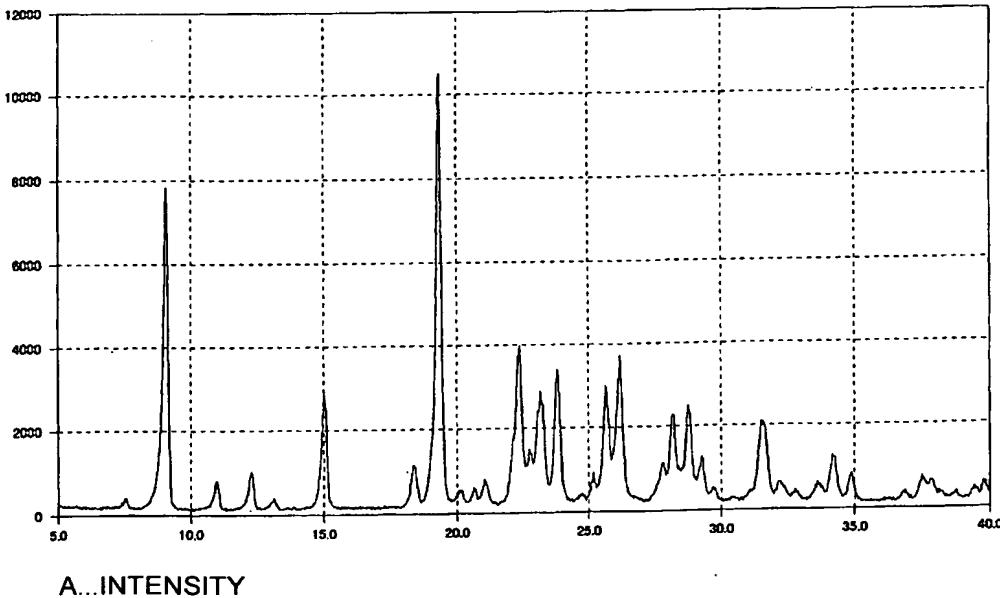
(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL CRYSTAL OF QUINOXALINEDIONE DERIVATIVE ANHYDRIDE

(54) 発明の名称: キノキサリンジオン誘導体無水物の新規結晶

強度 (cps) A



A...INTENSITY

WO 03/087091 A1

(57) Abstract: Novel crystal of a quinoxalinedione derivative as an AMPA antagonist, which enables providing a raw material for drug production being stable in any humidity conditions.

(57) 要約: 本発明の目的はAMPA拮抗剤であるキノキサリンジオン誘導体の新規な結晶に関する。本発明により、あらゆる湿度条件でも安定な医薬品の製造原料が提供できる。



SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## キノキサリンジオン誘導体無水物の新規結晶

## 技術分野

本発明は、湿度に対し優れた安定性を有する新規な [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-イル] 酢酸 (以下、化合物Aという) フリーボディ無水物の $\alpha$ 結晶 (以下、化合物(1)という)、該化合物(1)を有効成分とするAMPA受容体拮抗剤、特に脳梗塞治療剤に関する。

## 背景技術

[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-イル] 酢酸 (化合物A) の互変異性体、その塩、その水和物またはその溶媒和物は、AMPA受容体に対して高い親和性を有しており、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用およびD B A/2マウスにおける聴原性けいれん抑制作用を示し、これらの作用に基づきハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症の予防又は治療の為の向精神薬として、又は脳虚血、酸素欠乏、一時的な心停止時の細胞死、低血糖および痙攣後の神経変性あるいは精神および運動機能不全症等の予防又は治療の為の抗虚血薬として特に有用であり、溶解度も優れていることが報告されている (特許文献1)。

特許文献1には、一連のテトラヒドロキノキサリンジオン誘導体は、結晶多形を形成することができることの一般的な事項が記載されており [特許文献1第(5)頁右欄第16~19行]、またその実施例1によれば化合物A・1塩酸塩・1.2水和物の結晶を得たこと、その結晶の元素分析値によれば該結晶が1.2モルの水分を有すること [同第(9)頁右欄下から第21行~同第(10)頁右欄第5行、特に同第(10)頁左欄第39~50行]、その実施例23によれば化合物A・1塩酸塩・1水和物の結晶を得たこと [同第(18)頁右欄第27行~同第(19)頁右欄第25行、特に同第(19)頁左欄第16~25行]、さらにその実施例24によれば化合物Aの結晶を得たこと、その結晶の元素分析値によれば該結晶が0.

2モルの水分を有すること【同第(19)頁左欄第26行～41行、特に同第30～41行】が、それぞれ記載されている。

一方、特許文献2の実施例には、化合物Aのフリーボディの1水和物の改良製法が開示されている。

また、化合物Aの1水和物は、水溶性が高く、局所脳虚血モデルに於いて優れた脳梗塞体積の縮小効果を示すことが報告されている(非特許文献1、非特許文献2)。

しかしながら、特許文献1の実施例24は、化合物Aのフリーボディの無水物と水和物との混合物である可能性が示唆されるが、フリーボディ無水物が具体的に存在すること、更には結晶多形が存在することについて、上記特許文献、非特許文献には何ら開示がない。

また、特許文献1の実施例24の分析データについても、本発明の $\alpha$ 結晶の存在を示唆するデータは得られていない。

#### 【特許文献1】

特許第2865878号

#### 【特許文献2】

特開2000-281676号

#### 【非特許文献1】

Society for Neuroscience Abstracts 22, Part 2, 604.2, 1996

#### 【非特許文献2】

The Japanese Journal of Pharmacology 76 Suppl. I, P-362, P-369, P-372, 1998

### 発明が解決しようとする課題

このような技術水準下、本発明者らは、化合物Aにつき検討した結果、特許文献2の製法によれば、通常、化合物Aのフリーボディがその1水和物として得られるが、該1水和物はその保存の状態により不純物が増加するため、安定性を担保するには冷蔵保存が必要であり、医薬品の製造原体としてはなお工業的に不十分であることを知見した。

従って、本発明の目的とするところは、薬理学的活性、製剤学的性質において優れた化合物Aの医薬品製造原体として供しうる安定な結晶を提供することである。

### 課題を解決するための手段

かかる状況下、本発明者らは化合物Aの医薬品原体として供しうる安定な結晶につきさらに鋭意検討した結果、化合物Aのフリータイプには無水物が存在すること、そのフリータイプの無水物には $\alpha$ 型（化合物（I））及び $\beta$ 型（化合物（II））の二種類の結晶多形が存在すること、その $\beta$ 結晶は湿度に対して不安定であり、医薬品原体として供するには適さないことを見出した。湿度に対しても安定な結晶につきさらに検討を進めた結果、前記化合物（I）が湿度に対しても優れた安定性を有することを見いだし、本発明を完成させるに至ったものである。

即ち、[7-（1H-イミダゾール-1-イル）-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1（2H）-イル]酢酸（化合物A）フリータイプ無水物の $\alpha$ 結晶。

好ましくは、粉末X線回折図において、回折角 $9.1^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.3^\circ$ 、 $23.9^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.2^\circ$ にピークを認める前記の $\alpha$ 結晶。

更に好ましくは、図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認める前記 $\alpha$ 結晶。

最も好ましくは、図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認め、且つ熱分析（TG-DSC）で、 $341^\circ\text{C}$ 付近で発熱を伴いながら分解することを示す前記 $\alpha$ 結晶。

更に本発明の別の態様として、前記化合物Aフリータイプ無水物の $\alpha$ 結晶を有効成分として含有するAMPA受容体拮抗剤、好ましくは脳梗塞治療剤である医薬に関する。

又は、治療有効量の前記化合物Aフリータイプ無水物の $\alpha$ 結晶を有する脳梗塞治療用医薬の製造のための使用に関する。

或いは、患者に治療有効量の前記化合物Aフリータイプ無水物の $\alpha$ 結晶を投与することからなる脳梗塞治療のための方法に関する。

#### 図面の簡単な説明

図1 化合物（I）の粉末X線回折図

図2 化合物（I）のTG-DSC曲線

図3 化合物（II）の粉末X線回折図

図4 化合物（II）のTG-DSC曲線

## 発明の実施の形態

本発明について更に説明すると、次の通りである。

本発明の化合物(1)、即ち [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル] 酢酸フリーハイドロキノンの  $\alpha$  結晶は、好ましくは、Cu-K $\alpha$  線を使用した粉末X線回折図において、回折角  $9.1^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.3^\circ$ 、 $23.9^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.2^\circ$  にピークを認める化合物である。

なお、回折角は、通例  $2\theta \pm 0.2^\circ$  の範囲で一致するものを意味する。また、ピークとは主要なピークを意味し、これらの回折角以外に中程度以下のピークを認めるものも含まれる。

より好ましくは、図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認める化合物である。

更に好ましくは、図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認め、同一の相対強度を有する化合物である。

もっとも好ましくは、図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認め、熱分析(TG-DSC)は、341°C付近で発熱を伴いながら分解することを示す化合物である。

ここで、粉末X線回折は好ましくはCu-K $\alpha$ 線を使用して行うが、データの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

本発明の化合物（Ⅰ）は、例えば、化合物A一水和物を温水に添加し、遮光条件下で攪拌し、得られた結晶を濾過し、乾燥することにより製造することが出来る。

原料として使用される化合物Aー水和物は、上記文献に記載の製造法、或いは、前記の特許文献2記載の製法により製造することが出来る。

本発明の化合物（Ⅰ）は、脳梗塞治療剤、好ましくは脳梗塞急性期治療剤として有用である。

脳梗塞治療とは、脳梗塞急性期における梗塞巣の進展防止効果、脳梗塞に伴う機能不全或いは自覚症状を改善する効果、及び／又は慢性期の精神症状やけいれん発

作の発現の抑制を意味する。更に、脳梗塞発作の再発予防も含まれる。

脳梗塞急性期とは、発症後48時間以内をいう。

また、投与前のCT所見により、脳梗塞の程度は、梗塞巣の大きさ、梗塞巣の広がり（穿通枝、皮質枝）、梗塞側（左、右、両側）、梗塞領域（前大脳動脈領域、中大脳動脈領域、後大脳動脈領域、分水嶺領域、脳幹、小脳、その他）及び浮腫の程度によって分類できる。

脳梗塞に伴う機能不全とは、脳梗塞急性期に発現する神経症候、日常生活動作障害、運動麻痺等を意味する。

これらの症状は、神経学的チェック（意識レベルの評価、瞳孔対称性と光反応、運動失調、間代性筋収縮等の症状）や、modified Rankin Scale, Barthel Index, NIHSS, 及び Glasgow Scale を用いた神経機能と障害の程度の指標によって表すことができる。

具体的には、下記の項目の臨床症状を観察し、数値化する。

#### 意識障害

自覚症状（頭痛・頭重感、めまい、四肢のしびれ感等）

精神症候（呼名・挨拶への反応、見当識、意欲、知識、計算力、声の調子、態度、自発動作、自発発語、注意等）

神経症候（失語、失行、失認、構音障害、嚥下障害、運動麻痺側の筋力、感覚障害等）

日常動作障害（寝返り、坐位保持、起立、歩行、着脱衣、食事、排尿・排便等）

神経症状とは、上記神経症候に挙げられた1つ又は2つ以上の項目について障害が認められる状態をいう。

慢性期の精神症状とは、脳梗塞発症後3週間以降に発現する精神症状を意味し、具体的には自発性低下（意欲低下）、記憶障害、不安感、うつ状態、不機嫌、焦燥感、妄想、感情易刺激性、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄等の症状である。

本発明の化合物（I）は、主に非経口投与、具体的には、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、経皮投与、髄腔内投与、硬膜外、関節内、及び局所投与、あるいは可能で有れば経口投与等、種々の投与形態で投与可能である。

非経口投与のための製剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳

濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、メグルミン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。好ましくは凍結乾燥製剤である。

本発明の化合物（I）の投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり 100～2000mg、好ましくは1日当たり 900mg 程度である。成人1日当たり 100～2000mg を、1回で、あるいは2～4回に分けて投与してもよい。静脈内投与や、持続的静脈内投与の場合には、一日当たり1時間から24時間で投与しても良い。

上記に示すとおり、投与量は種々の状態によって決められる。有効である場合は、上記の範囲よりも少ない投与量を用いることができる。

## 実施例

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

### 実施例 1

#### 1) 化合物A無水物の製造

約 50℃の温水 500mL 中に、化合物Aの一水和物 約 10g を加え、遮光条件下、パドルで 2 日間攪拌（200rpm）後、吸引濾過し、残渣を 80℃で 3 日間減圧乾燥して、濃黄色の結晶性の粉末（化合物（I））を得た。また、化合物Aの一水和物を 105℃で 1 時間乾燥し、淡黄色の結晶性の粉末（化合物（II））を得た。

#### 2) 結晶形の確認

1) で得た調製品について、粉末 X 線回折及び熱分析測定を行った。なお、化合物（II）は、測定直前までシリカゲルデシケーター中に保存し、測定のためのサ

ンプリングも出来るだけ乾燥した条件下で行った。

その結果、以下に示すように、それぞれ、 $\alpha$ 型無水物結晶（化合物（I））及び $\beta$ 型無水物結晶（化合物（II））であることが確認された。

### （1） $\alpha$ 型無水物結晶（化合物（I））

$\alpha$ 型無水物結晶（化合物（I））は濃黄色の結晶性の粉末であり、前記に示すとおり、Cu-K $\alpha$ 線を使用した粉末X線回折図において、回折角 $9.1^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.3^\circ$ 、 $23.9^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.2^\circ$ 付近にピークを認める化合物である。

また、本発明の化合物（I）の熱分析（TG-DSC）は、 $341^\circ\text{C}$ 付近で発熱を伴いながら分解することを示す。

化合物（I）の粉末X線回折図を図1に示す。

測定条件：装置；マックサイエンス製 MXP18TAHF22型粉末X線回折装置 対陰極；Cu 管電圧； $40\text{ kV}$  管電流； $40\text{ mA}$  走査速度； $3.0^\circ/\text{min}$

また、図2にTG-DSC熱分析結果を示す。

測定条件：TG装置；ティーエイインストルメンツ製 2950型熱重量装置 試料量；約 $8\text{ mg}$  霧囲気ガスの種類；窒素、霧囲気ガスの総流量； $100\text{ ml/min}$  昇温速度； $10^\circ\text{C/min}$ 、DSC装置；ティーエイインストルメンツ製 2910型示差走査熱量分析装置 試料量；約 $5\text{ mg}$  基準物質；空容器 試料容器；アルミニウム開放 霧囲気ガスの種類；窒素 霧囲気ガスの流量； $50\text{ ml/min}$  昇温速度； $10^\circ\text{C/min}$

### （2） $\beta$ 型無水物結晶（化合物（II））

$\beta$ 型無水物結晶（化合物（II））は、淡黄色の結晶性の粉末であり、Cu-K $\alpha$ 線を使用した粉末X線回折図において、回折角 $10.5^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $21.2^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 、 $26.7^\circ$ 、 $29.5^\circ$ 付近にピークを認める化合物である。

また、化合物（II）の熱分析（TG-DSC）は、 $320^\circ\text{C}$ 付近で発熱を伴いながら分解することが確認された。

図3に化合物（II）の粉末X線スペクトル図を示す。

測定条件：装置；マックサイエンス製 MXP18TAHF22型粉末X線回折装置

置 対陰極； Cu 管電圧； 40 KV 管電流； 40 mA 走査速度； 3.0° / min

また、図4にTG-DSC熱重量分析結果を示す。

測定条件：TG装置；ティーエイインストルメンツ製 2950型熱重量装置 試料量；約7mg 雰囲気ガスの種類；窒素、雰囲気ガスの総流量100ml/min 昇温速度；10°C/min、DSC装置；ティーエイインストルメンツ製 2910型示差走査熱量分析装置 試料量；約6mg 基準物質；空容器 試料容器；アルミニウム開放 雰囲気ガスの種類；窒素 雰囲気ガスの流量；50ml/min 昇温速度；10°C/min

### 3) 吸湿性試験

化合物A無水物の化合物(1)及び(11)のそれぞれ約1gを質量既知の秤量瓶(7個)に秤取し、正確に質量を求めた後、25°Cで以下の条件に保存し、経時に質量変化を測定した。

ここで、RHは相対湿度を示す。

表1

塩類飽和溶液	% RH
(1)塩化マグネシウム MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	33
(2)硝酸カルシウム Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	51
(3)硝酸アンモニウム NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	63.5
(4)塩化ナトリウム NaCl	75
(5)塩化カリウム KCl	84
(6)硝酸カリウム KNO <sub>3</sub>	93
乾燥剤	% RH
(7)シリカゲル	~0%RH

その結果を表2-1及び表2-2に示す。

表2-1 化合物(1)の経時的質量変化

RH	Day			
	1	2	4	7
~0%	0.03	-0.01	0.02	0.01
33%	0.09	0.06	0.10	0.08
51%	0.03	0.04	0.10	0.09
63.5%	0.03	0.06	0.10	0.11
75%	0.04	0.07	0.13	0.10
84%	0.05	0.09	0.11	0.13
93%	0.09	0.10	0.15	0.13

表2-2 化合物(11)の経時的質量変化

RH	Day			
	1	2	4	7
~0%	0.09	0.08	0.07	0.04
33%	5.26	5.29	5.32	5.33
51%	5.39	5.39	5.40	5.38
63.5%	5.47	5.47	5.49	5.49
75%	5.47	5.47	5.51	5.46
84%	5.51	5.52	5.52	5.51
93%	5.52	5.49	5.54	5.51

以上の結果より、化合物(1)については、何れの相対湿度条件下でもほとんど吸湿性を示さず安定であった(表1-1)。一方、化合物(11)については、吸湿性が強く、少なくとも33%RH条件以上において、1日で、1モル相当の水を吸湿することが判明した(表2-2)。

従って、化合物(1)は、低湿度から高湿度の何れの条件でも安定であることから、温度や湿度を管理するための特殊な容器や保存形態等を必要とせず、医薬品の製造原体として有用である。

### 実施例2(凍結乾燥製剤の製造)

メグルミン33.3gを注射用水400mlに溶解させ、これに化合物(1)1.0gを加えて攪拌溶解させた。この液に、注射用水1400mlを加え、更にマンニトール40gを溶解させた後、注射用水を加えて2000mlとした。この液を常法により除菌ろ過した後、30ml容量のバイアルに15ml充填し、常法により凍結乾燥して本発明に用いられる化合物(1)の凍結乾燥製剤を得た。

### 実験例

本発明化合物の薬理効果はつぎの様にして確認できる。

#### 1) $[^3\text{H}]$ -AMPA結合阻害活性の測定:

約45nMの $[^3\text{H}]$ -AMPA[2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオニックアシド]と約300mgのラット大脳膜標本および試験化合物を含有した全量0.5mlの反応液を氷水中で45分間反応させる。AMPA受容体へ結合した $[^3\text{H}]$ -AMPA量の測定は濾過法で行う。特異的結合量は

全結合量のうち  $10\mu\text{M}$  キスカル酸によって置換された部分とする。試験化合物の評価は、特異的結合に及ぼす結合阻害率を求める。

## 2) カイニン酸神経細胞毒性阻害活性の測定：

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性に対する阻害作用をラット胎児海馬神経細胞初代培養形を用いて検討する。

### ①培養条件

胎生 18-20 日目のラット脳より海馬を切り出し、パパインと DNaseI で酵素処理し、細胞を分散する。10% 血清を含む MEM にて細胞を浮遊し、予め poly-L-lysine で処理した 48well のプレート上に  $4 \times 10^5 \text{ cell/cm}^2$  の濃度で播種し、24 時間後無血清培地に交換する。培地交換は、2 回/週の割合で行う。6 日以上培養した細胞を以下の実験に供する。

### ②カイニン酸神経細胞毒性阻害

神経細胞毒性は、細胞死により培養液中に遊離される乳酸脱水素酵素の活性値で表す。 $300\mu\text{M}$  のカイニン酸を含む無血清培地に 24 時間曝露したものを対照として、各化合物をそれぞれ  $300\mu\text{M}$  のカイニン酸と同時に 24 時間神経細胞に作用させ、カイニン酸による神経細胞死に対する各化合物の阻害作用を評価する。

## 3) 脳梗塞抑制作用 (MCA 永久閉塞モデル)

既報 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 84-92, 1996) に従い、Fischer-344 系ラットの左 MCA を永久閉塞し、その 5 分後より化合物を無麻酔・無拘束下で 24 時間静脈内持続投与した。投与終了後断頭、脳を摘出し、2,3,5-triphenyltetrazolium hydrochloride (TTC) 染色を施し、梗塞体積を測定する。

## 発明の効果

本発明によれば、物理化学的に安定な新規な結晶形である化合物 (I) が提供される。本発明の化合物 (I) は、低湿度から高湿度の何れの条件でも安定であることから、医薬品の製造原体として有用である。

## 請求の範囲

1. [7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル] 酢酸フリートリニトロ化合物の $\alpha$ 結晶。
2. 粉末X線回折図において、回折角  $9.1^\circ$ 、 $19.4^\circ$ 、 $22.5^\circ$ 、 $23.3^\circ$ 、 $23.9^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.2^\circ$  にピークを認める請求の範囲1記載の $\alpha$ 結晶。
3. 図1に示す粉末X線回折図と同一の回折角のところに回折ピークを認める請求の範囲2記載の $\alpha$ 結晶。
4. 熱分析(TG-DSC)で、 $341^\circ\text{C}$ 付近で発熱を伴いながら分解することを示す請求の範囲3記載の $\alpha$ 結晶。
5. 請求項1乃至3記載の化合物Aフリートリニトロ化合物の $\alpha$ 結晶を有効成分として含有するAMPA受容体拮抗剤。
6. 脳梗塞治療剤である請求項3記載の医薬。
7. 治療有効量の請求の範囲1乃至3記載の $\alpha$ 結晶を有する脳梗塞治療用医薬の製造のための使用。
8. 患者に治療有効量の請求の範囲1乃至3記載の $\alpha$ 結晶を投与することからなる脳梗塞治療のための方法。

図 1

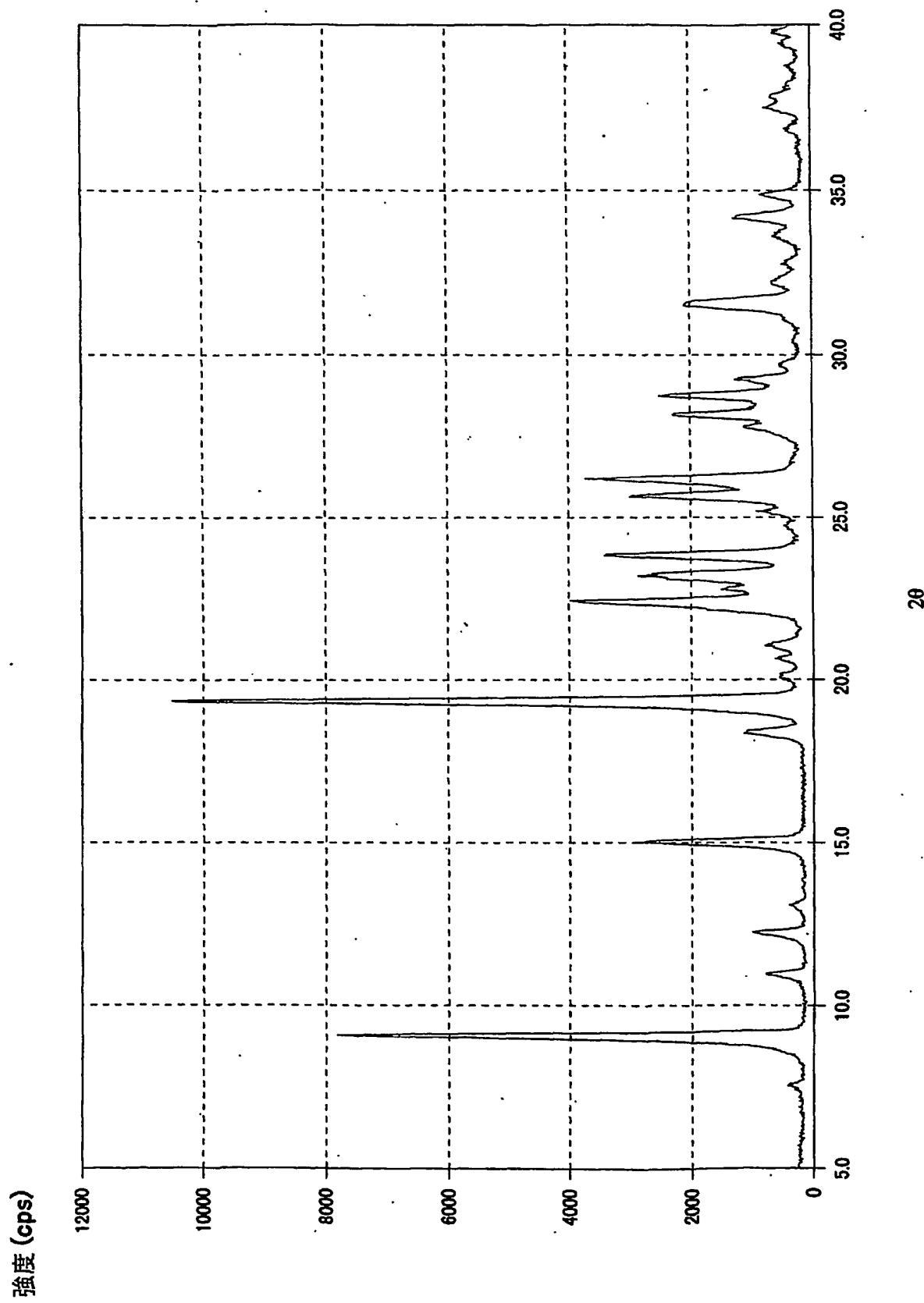


図2

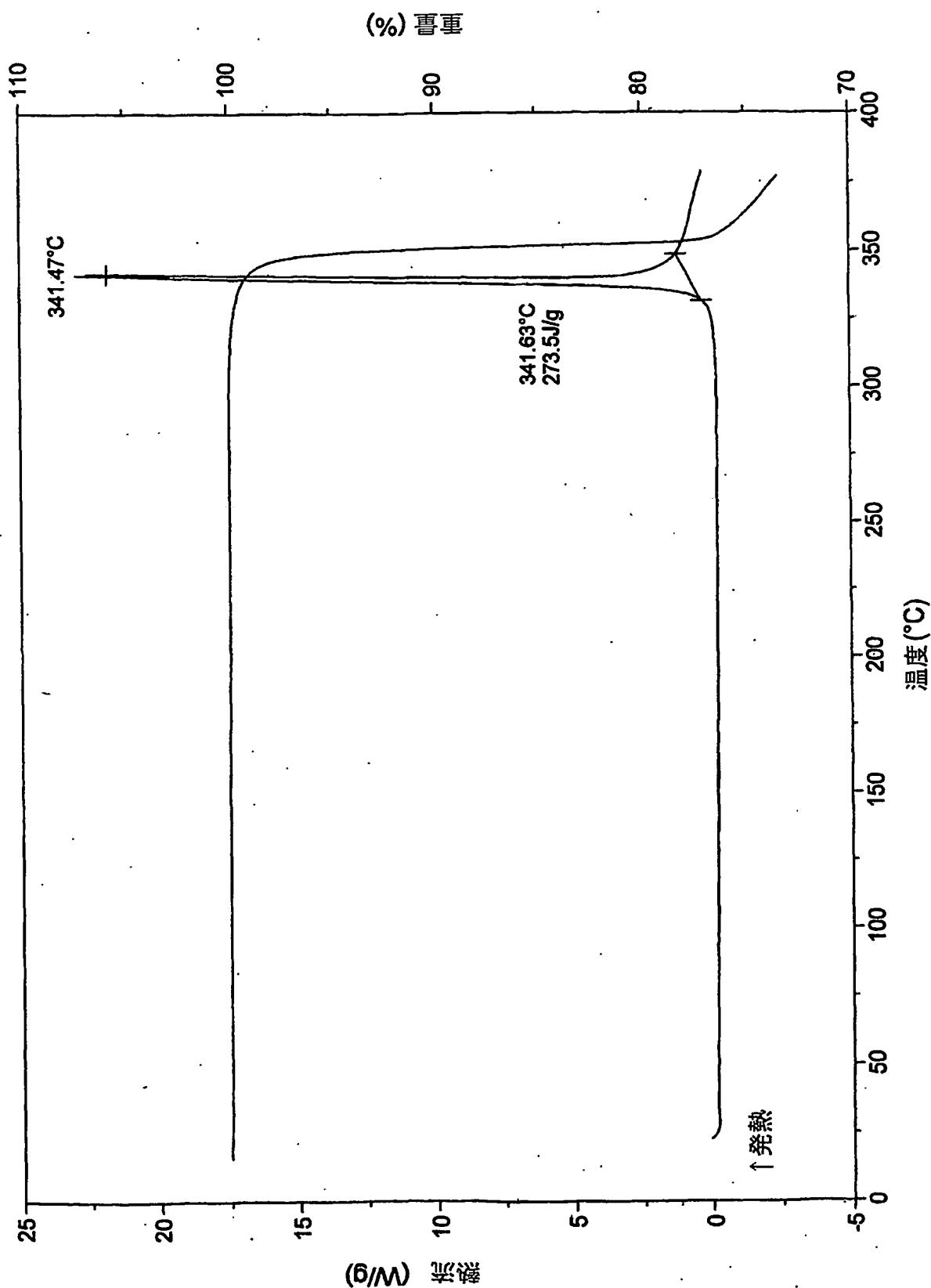


図 3

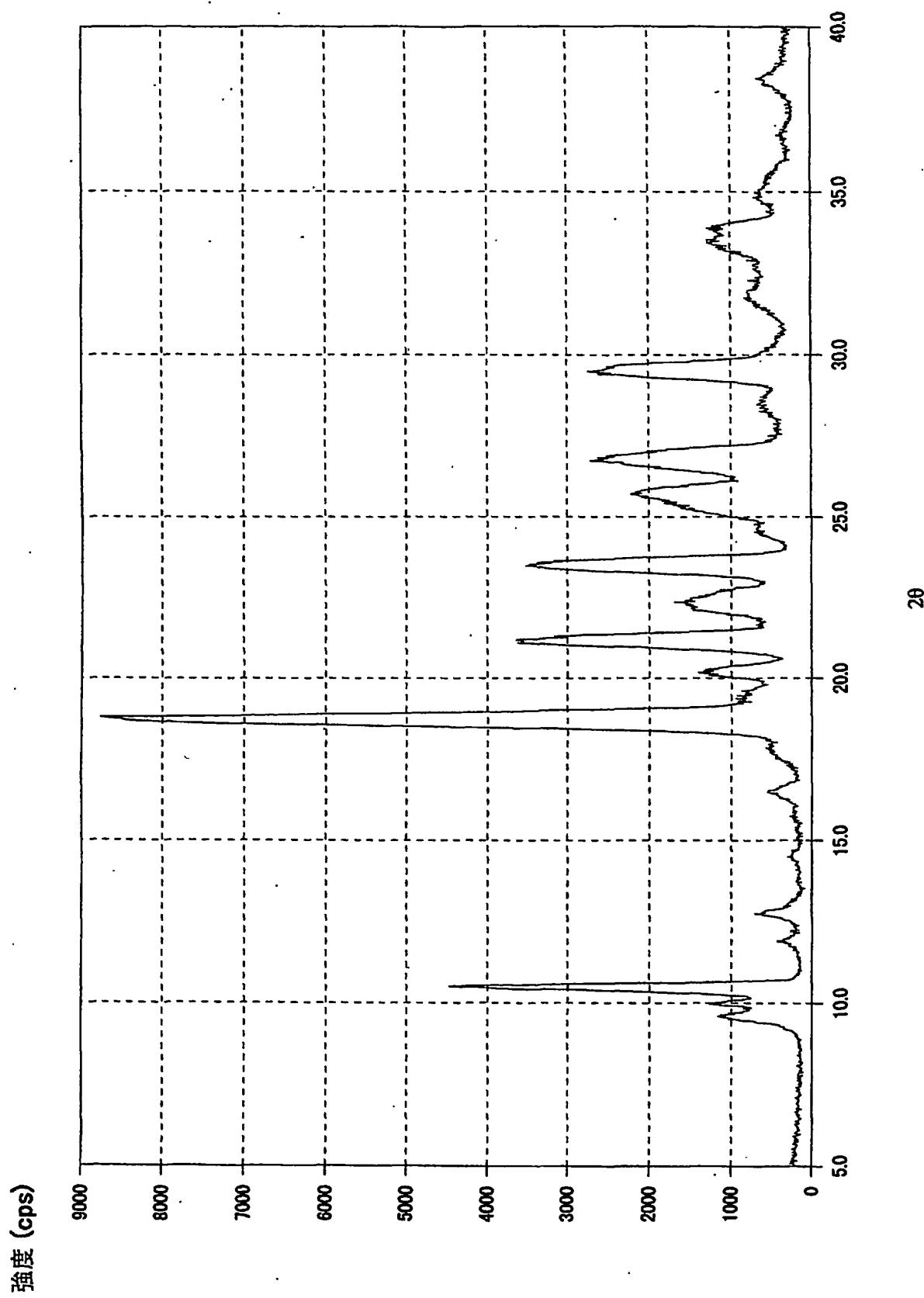
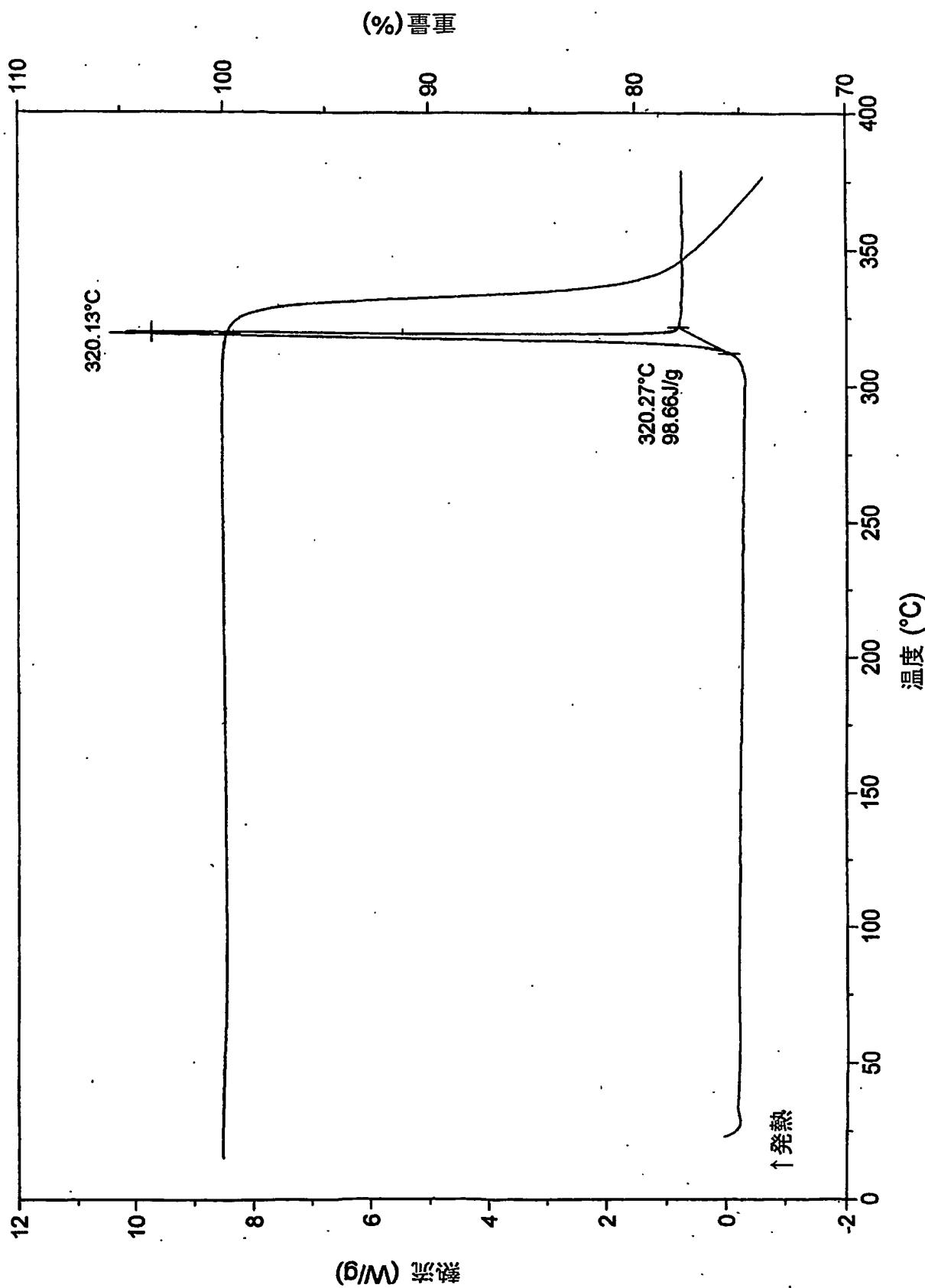


図4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04844

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/04, A61K31/498, A61P9/00, 9/10, 25/00, 25/08,  
25/14, 25/16, 25/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/04, A61K31/498, A61P9/00, 9/10, 25/00, 25/08,  
25/14, 25/16, 25/18, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-281676 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 October, 2000 (10.10.00), Par. Nos. [0010], [0019] (Family: none)	1-7
X	EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 July, 1997 (16.07.97), Page 6, lines 31 to 32; page 25, example 24 & WO 96/10023 A1 & AU 9535337 A1 & CN 1168670 A & JP 2865878 B2 & RU 2149873 C1 & PL 181532 B1 & ES 2168383 T3 & US 6096743 A	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
08 July, 2003 (08.07.03)

Date of mailing of the international search report  
22 July, 2003 (22.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/04844

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D403/04, A61K31/498, A61P9/00, 9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D403/04, A61K31/498, A61P9/00, 9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY(STN),  
JST Plus/JMED Plus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-281676 A (山之内製薬株式会社) 2000.10.10, 【0010】段落、【0019】段落参照 (ファミリーなし)	1-7
X	EP 784054 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1997.07.16, 第6頁第31-32行、第25頁Example24参照 & WO 96/10023 A1 & AU 9535337 A1 & CN 1168670 A & JP 2865878 B2 & RU 2149873 C1 & PL 181532 B1 & ES 2168383 T3 & US 6096743 A	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

08.07.03

## 国際調査報告の発送日

22.07.03

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C 3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 8 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。